

福島県立医科大学 学術機関リポジトリ



Title	胃癌患者における腫瘍内CD15/CD8陽性細胞比の重要性～臨床病理学的因子および予後に関する検討～(内容・審査結果要旨)
Author(s)	渡邊, 淳一郎
Citation	
Issue Date	2018-03-21
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/743
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2020-01-06T12:26:14Z

論文内容要旨

しめい 氏名	わた なべ けんいちろう 渡 邊 淳一郎
学位論文題名	胃癌患者における腫瘍内 CD15/CD8 陽性細胞比の重要性 ～ 臨床病理学的因子および予後に関する検討 ～
<p>【背景】白血球を中心とした免疫細胞は、抗腫瘍効果による癌細胞の排除だけでなく、炎症を介した腫瘍の増殖や進展にも関与しているとされる。好中球は近年、抗腫瘍効果だけでなく、発癌および癌細胞の浸潤促進、転移にも関与すると報告されている。また好中球は腫瘍内で抗腫瘍効果を発揮する CD8 陽性 T リンパ球を抑制することが報告された。癌細胞は好中球を腫瘍内へ誘導し、免疫逃避を行っている。つまり、腫瘍内の免疫環境が予後に重要な影響を与えている可能性がある。</p> <p>近年、様々な癌腫で末梢血中の好中球/リンパ球比 (NLR) が予後に相関すると報告されている。しかし、NLR が腫瘍内の微小環境における好中球とリンパ球を反映しているか否かについては不明である。</p> <p>本研究では、胃癌組織内の CD15 陽性好中球と CD8 陽性 T リンパ球を検討し、腫瘍内の CD15/CD8 陽性細胞比と臨床病理学的因子および予後との相関を検討した。またこの腫瘍内 CD15/CD8 陽性細胞比が末梢血中の免疫状態に反映されるかどうかを、NLR との相関について検討した。</p> <p>【方法】2009 年 1 月～2011 年 12 月に胃切除術を施行した胃癌の 87 例を対象とした。胃癌組織を抗 CD15 抗体と抗 CD8 抗体で免疫組織化学染色し、腫瘍内 CD15 陽性細胞と CD8 陽性細胞を評価し、臨床病理学的因子や予後との関連を解析した。</p> <p>【結果】腫瘍内 CD15 陽性細胞が多い群で有意に無病生存期間 (DFS) が不良であり ($p=0.04$)、N 因子との相関を認めた ($p=0.013$)。また腫瘍内 CD15/CD8 比が大きい群で全生存期間 (OS) と DFS が有意に不良であり (OS ; $p=0.0133$、DFS ; $p<0.0001$)、N 因子との相関を認めた ($p=0.043$)。さらに末梢血の NLR は高い群で DFS が有意に不良であり ($p=0.005$)、T 因子 ($p=0.01$)、N 因子 ($p<0.001$)、Stage ($p=0.014$)、ly 因子 ($p=0.003$) において相関を認めた。本研究では、腫瘍内の CD15/CD8 比と末梢血の NLR の間には相関は認めなかった。また予後因子の検討では、多変量解析にて T 因子と腫瘍内 CD15/CD8 比が独立した予後因子として抽出された。</p> <p>【考察】本研究では、胃癌の腫瘍内 CD15/CD8 陽性細胞比が独立した予後予測因子として抽出され</p>	

た。腫瘍内 CD15/CD8 比と末梢血中の NLR の間には相関が認められなかったが、それぞれは胃癌の独立した予後因子となる興味深い結果となった。胃癌の腫瘍組織における NLR について、腫瘍浸潤好中球（CD15 陽性細胞）と腫瘍浸潤リンパ球（CD8 陽性細胞）の比を算出して検討したものはなく、本研究が初めての報告となる。

【結語】胃癌患者の腫瘍内 CD15/CD8 比が予後の独立危険因子であることがわかった。術前治療などでこの腫瘍内 CD15/CD8 比を低下させることが患者の予後延長に寄与すれば、新たな治療法の開発に繋がる可能性がある。

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 29 年 12 月 21 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

氏 名 渡邊 淳一郎

学位論文題名

胃癌患者における腫瘍内 CD15/CD8 陽性細胞比の重要性—臨床病理学的因子および予後に
関する検討—

【審査結果要旨】

白血球を中心とした免疫細胞は、抗腫瘍効果によって癌細胞の排除に働く一方で、炎症を介して腫瘍の増殖と進展にも関与していると考えられている。近年の報告では、好中球は発癌および癌細胞の浸潤促進・転移にも関与すると報告されている。その機序としては、好中球ゲラチナーゼ関連リポカリンまたは好中球エラスターゼなどの好中球の分泌因子による癌細胞の浸潤促進や、好中球が癌細胞の経内皮的な移動、細胞外マトリックスの分解、および血管新生の促進などに作用することなどが示されてきた。また、好中球は CD8 陽性 T リンパ球を抑制するため、好中球の腫瘍内への浸潤は免疫寛容に関与することも考えられている。実臨床においては、胃癌や膵癌で組織内に浸潤した好中球はその予後を有意に短縮させるという報告もあり、腫瘍組織中の免疫環境が患者予後に影響を与えている可能性が示唆されている。

本研究では、上記の知見を基として、胃癌手術症例の腫瘍組織中における CD15 陽性細胞(好中球)数と CD8 陽性細胞(T リンパ球)数を解析(腫瘍内 CD15/CD8 比)し、各症例における臨床病理学的因子や予後との関連を解析している。また、様々な癌腫で末梢血中の好中球/リンパ球比(Neutrophil/Lymphocyte ratio, NLR)が予後に相関するといった報告を基に、腫瘍内 CD15/CD8 比が末梢血中の免疫状態に反映されるかどうかを、NLR との相関を調べることで検討を加えている。その結果、腫瘍組織中の CD8 陽性細胞の多寡については、臨床病理学的因子や予後との相関が示されないものの、腫瘍浸潤 CD15 陽性細胞数が多い群でリンパ節転移の頻度が有意に高いことが示された。また、腫瘍組織中の CD15/CD8 陽性細胞比に関する検討では、その比が高い症例においてリンパ節転移陽性の頻度が有意に高く、全生存期間(Overall Survival, OS:手術施行日から死亡までの期間)および無病生存期間(Disease Free Survival, DFS:手術施行日から再発あるいは死亡までの期間)が有意に短いことが示された。さらには、DFS に関連する因子を抽出する目的で施行された単変量および多変量解析では、単変量解析ではリンパ節転移、腫瘍内 CD15/CD8 比、NLR、血清アルブミン値で有意差が認められ、これら4因子による多変量解析では、腫瘍内 CD15/CD8 比が独立した予後因子として抽出されている。

これまでに、胃癌の腫瘍内 CD15/CD8 比を算出して臨床病理学的因子および予後についてその関連性を明確に示したものはなく、本研究が初めての報告となる。胃癌は、その原因として *Helicobacter Pylori* の関与が明らかとなり、その予防としての除菌治療が広く施行されている。また、胃癌検診の普及も相まって、きわめて早期の段階から内視鏡的に完全治癒が得られるようになった。一方、2016 年の癌統計においては、未だ胃癌は総合で第三位の死亡数であり、その制御は我々の大きな課題である。今回の渡邊氏の研究成果は、現在 Stage のみによって適応が決定されている術後補助化学療法において治療が必要な患者と必要でない患者を層別化できる可能性に繋がるものであり、大局的には胃癌の personalized medicine の礎になりうる極めて意義深い内容と考える。

今回の審査過程においては、下記に示すようないくつかの問題が指摘された:1)CD15 は好中球のみならず、好酸球また単球・組織球の一部にも陽性となるため、これらの補正の必要性につい

て検討すること, 2)末梢血スミア標本を用いた自動計測装置による算出数による NLR と表面マーカーを用いた腫瘍内における CD15/CD8 比は, 各々認識する方法が異なるため, これらを比較することの妥当性についての考察が必要であること, 3)腫瘍組織中の CD15 陽性細胞と CD8 陽性細胞との間で, 抗腫瘍効果, または腫瘍促進効果を示すメカニズムについて考察が必要であること, 4)本研究内容の臨床的意義および今後の展開についての言及が必要であること, など. 申請者は, revised manuscript の中で上記の指摘事項について適切な修正加筆を加えており, 本論文は福島県立医科大学における医学博士学位論文に値するものと判断した.

主査	福島県立医科大学会津医療センター 消化器内科学講座	入澤篤志
副査	福島県立医科大学 病理病態診断学講座	橋本優子
副査	福島県立医科大学 免疫学講座	関根英治